

클론성 염색체이상을 보인 Epstein-Barr 바이러스 연관성 혈구탐식성림프조직구증 1예

김경희 · 김선형 · 이진경 · 조윤정 · 김영기 · 신동훈¹ · 이경아¹

고려대학교 의과대학 진단검사의학교실, 한림대학교 의과대학 진단검사의학교실¹

A Case of Epstein-Barr Virus-Associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis With Clonal Karyotype Abnormality

Kyung Hee Kim, M.D., Sun Hyoung Kim, M.D., Jin Kyung Lee, M.D., Yunjung Cho, M.D., Young Kee Kim, M.D., Dong Hoon Shin, M.D.¹, and Kyung-A Lee, M.D.¹

Departments of Laboratory Medicine, College of Medicine, Korea University, Seoul; and Hallym University College of Medicine¹, Chuncheon, Korea

There have been few reports on chromosomal abnormalities in secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) including Epstein-Barr virus-associated HLH (EBV-HLH). Clonality of HLH can be determined by karyotypic analysis, T-cell receptor or IgH rearrangement studies, and EBV genome terminal repeat investigation. Chromosome analysis in EBV-HLH is the most important tool currently available for assessment of case-by-case prognosis. We report a case of fatal EBV-HLH with clonal karyotype abnormality. A 57-year-old man was admitted with persistent high fever and hepatosplenomegaly. Laboratory data revealed pancytopenia, hypofibrinogenemia, coagulation abnormalities, and marked abnormalities of liver function tests. EBV-DNA was detected in the bone marrow by PCR. The bone marrow studies showed mature, benign-looking histiocytic hyperplasia with prominent hemophagocytosis and clonal chromosomal abnormality. Although the patient was treated with immunochemotherapy and antibiotics, he died of disseminated intravascular coagulopathy and sepsis. Considering this fatal clinical course, it is important to take intensive therapeutic measures if karyotype abnormality is noted in the treatment of EBV-HLH cases. (*Korean J Lab Med* 2005; 25: 85-9)

Key Words : Hemophagocytic lymphohistiocytosis, Epstein-Barr virus, Clonal, Chromosomal abnormality, Fatal clinical course

서 론

혈구탐식성림프조직구증(Hemophagocytic lymphohistiocytosis)은 골수, 중추신경계, 간, 비장 등의 기관들에 활성림프구와 포식성조직구가 침윤하여 혈구가 파괴되는 단핵구탐식체계의 반

응성 질환이다[1]. 혈구탐식성림프조직구증은 지속되는 고열, 간 비장비대 등의 임상양상과 악성 혈액질환의 근거가 없는 혈구감소증, 고중성지방혈증, 저섬유소원혈증, 고페리틴혈증, 젖산탈수소효소(lactate dehydrogenase, LD) 활성 증가, 혈중 사이토카인 수치 증가 등의 검사소견을 보일 수 있으며, 진단에 필수적인 병리학적 소견으로서 골수, 간, 비장, 림프계 등의 조직에서 현저한 혈구탐식성 조직구증가증이 관찰되는 것으로 진단할 수 있다[2-5]. 혈구탐식성림프조직구증은 상염색체 열성으로 유전하는 원발성과 감염, 면역질환 또는 악성종양과 연관되어 유발되는 이차성 혈구탐식성림프조직구증으로 분류할 수 있다[1-8]. 감염질환

접 수 : 2005년 2월 22일 접수번호 : KJLM1834
수정본접수 : 2005년 3월 22일
교 신 저 자 : 이 경 아
우 200-704 강원도 춘천시 교동 153
한림대학교 춘천성심병원 진단검사의학과
전화 : 033-253-9970, Fax : 033-256-4226
E-mail : kal1119@hanmail.net

환과 연관된 이차성 혈구탐식성림프조직구증의 원인으로는 바이러스가 56%로 가장 흔하고, 이 중 Epstein-Barr 바이러스(EBV)에 의한 것이 가장 흔한 원인으로 알려져 있다[7-9]. 국내에서 최근 약 20년간 보고된 감염 연관성 혈구탐식성림프조직구증 증례를 살펴보면[10] 바이러스 감염에 의한 것이 30%, 세균 감염이 7% 정도를 차지하며, 특히 조사된 혈구탐식성림프조직구증 환자의 절반 정도에서 EBV 감염이 확인되었다는 보고가 있었다[11]. 그러나 저자들이 고찰한 국내 문헌에서 클론성이 확인된 비종양성 혈구탐식성림프조직구증의 증례는 보고된 바 없었다.

혈구탐식성림프조직구증 환자에서 관찰되는 클론성 염색체 이상은 혈액종양이 골수조직을 침범한 경우 종양세포와 관련하여 검출되는 경우가 흔하지만, 드물게 혈액종양의 근거가 없는 환자에서 EBV 감염과 관련하여 클론성 변화를 보이는 경우가 있다. 이러한 EBV 감염 연관성 클론성 혈구탐식성림프조직구증은 예후 및 병인론적 측면에서 중요한 의미를 갖는 질환군으로 인식되고 있지만 진단을 위해서는 염색체분석, 바이러스 유전체의 클론성 확인, 면역글로불린 또는 T세포수용체 유전자의 재배열 등의

추가 분석이 요구되므로, 전통적으로 비종양성 반응성 질환으로 인식되어 왔던 감염 연관성 혈구탐식성림프조직구증에서 진단 당시 이러한 클론성의 분석이 체계적으로 이루어지지 못한 경우가 많았던 것으로 생각된다. 저자들은 클론성 염색체 이상 및 치명적 임상 경과를 보인 EBV 연관성 혈구탐식성림프조직구증 1례를 보고하고 그 임상적, 병인론적 의미를 고찰하고자 한다.

증 례

주 소 및 현병력 : 57세 남자 환자로 내원 3개월 전부터 지속된 열감과 3주 전부터 시작된 식욕부진 및 전신쇠약 증세를 주소로 내원하였다. 개인의원에서 시행한 복부초음파, 복부 및 골반 컴퓨터단층촬영에서 간비장비대 소견 보이고 상기 증상 호전되지 않아 본원으로 전원되었다. 과거병력 및 가족력 상 특이소견은 없었다.

신체검사소견 : 체온이 39°C 였고, 결막은 창백하였으며 공막과 피부는 황달 소견을 보였다. 늑골궁 아래로 비장이 3 cm, 간이 5

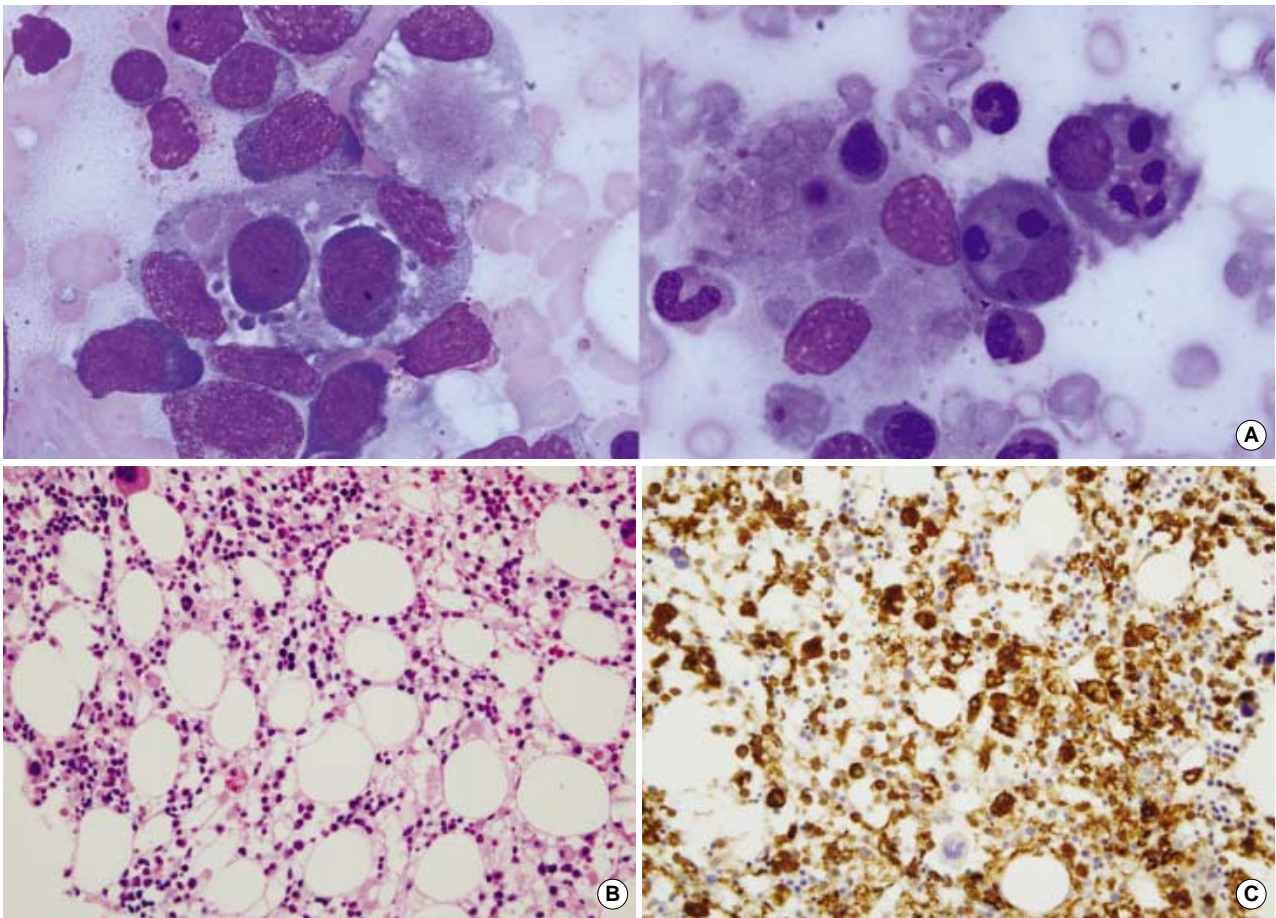


Fig. 1. (A) Bone marrow aspirate smears demonstrate benign-appearing histiocytes that exhibit prominent hemophagocytosis (Wright-Giemsa stain, $\times 1,000$). (B) Bone marrow biopsy section shows normo- to slightly hypocellular marrow for patient's age with megakaryocytic hyperplasia (Hematoxylin & eosin stain, $\times 400$). (C) Bone marrow biopsy section shows increased numbers of diffusely distributed CD68 positive macrophages (Immunohistochemical stain for CD68, $\times 400$).

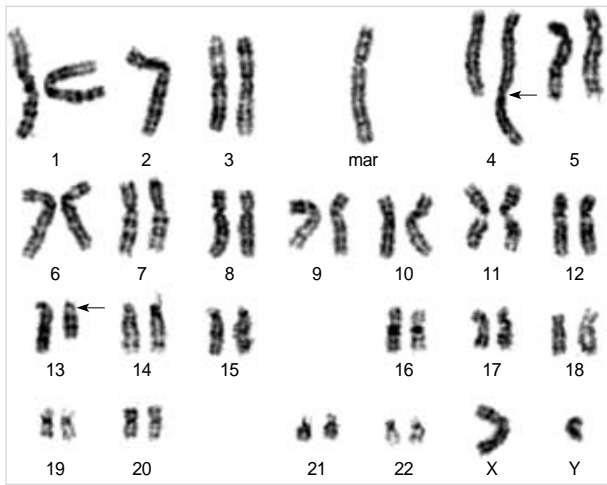


Fig. 2. G-banding bone marrow metaphase and its karyotype showing 46,XY,-2,dup(4)(q12q35),del(13)(q12q14),+mar.

cm 정도 축소되었으며 림프절종대는 없었다.

검사 소견 : 혈액검사상 혈색소 8.4 g/dL, 적혈구수 $3.35 \times 10^{12}/L$, 백혈구수 $2.23 \times 10^9/L$, 혈소판수 $19 \times 10^9/L$ 이었고 백혈구 감별계산상 호중구 24%, 단구 42%, 림프구 35%였다. 말초혈액도말에서 상대적 단구증가증, 호중구의 좌방이동 및 독성과립이 관찰되었다. 생화학검사상 총단백 5.5 g/dL, AST 764 U/L, ALT 246 U/L, LD 3,919 U/L, 총빌리루빈 7.5 mg/dL, 나트륨 123 mmol/L (참고값 136-145 mmol/L), β_2 -microglobulin 10.4 mg/L (참고값 0-2.4 mg/L), 페리틴 589 ng/mL (참고값 17-390 ng/mL)이었고, 중성지방검사는 실시하지 않았다. 혈액응고검사에서 섬유소원 0.5 g/L 이하(참고값 2.3-4.8 g/L), 섬유소분해산물(FDP) 20-40 $\mu g/dL$ (참고값 0-5 $\mu g/dL$), D-dimer 1.08 $\mu g/mL$ (참고값 0-0.3 $\mu g/mL$), 프로트롬빈시간 17.8초, 45.3% (참고값 10.8-13.5초, 80-140%), 활성화부분트롬보플라스틴시간 90.0초(참고값 26.2-40.3초)였다. 류마티스유사인자, 항핵항체 음성이었고, 위달시험에서 역가 1:20, VDRL에 반응성이 없었고, anti-HIV 음성이었다. 간염검사결과, anti-HAV (IgM) 음성, anti-HCV 음성, HBs Ag 양성, anti-HBs 음성, anti-HBc (IgM) 음성, HBe Ag 음성, anti-HBe 양성이었다. EBV viral capsid antigen (VCA)-IgG 200 이상(참고값 8 이하), EBV VCA-IgM 6 (참고값 8 이하), EB nuclear antigen (EBNA)-IgG 57 (참고값 8 이하)이었으며 내원 3병일에 골수천자액에서 시행한 EBV 중합효소연쇄반응 검사 결과는 양성이었다. 골수천자액과 객담에서 시행한 항산성염색과 결핵균배양, 그리고 골수천자액으로 시행한 결핵균 중합효소연쇄반응 결과는 모두 음성이었다. 내원 2병일에 시행한 객담배양결과 황색포도구균(*Staphylococcus aureus*)이 자랐고, 귀비물에서 황색포도구균과 녹농균(*Pseudomonas aeruginosa*)이 배양되었고 14병일에 폐렴막대균(*Klebsiella pneumoniae*)과 녹농균이 다시 배양되었다. 혈액배양결과 내원 당일과 2병일에는 음성이었으나 3병일에 *Staphylococcus*

*hominis*가 배양되었고, 골수천자액과 소변배양결과는 음성이었다. 복부초음파에서 간실질질환이 의심되고 비장비대 소견을 보였으며 상복부 컴퓨터 촬영 결과 여러 곳의 비장 경색을 동반한 심한 비장 비대외에 특이 소견이 관찰되지 않았다. 내원 3일째에 시행한 골수천자도말에서 비전형적인 림프종 세포는 관찰되지 않았으며, 두드러진 혈구탐식을 보이는 성숙한 양성 조직구의 증가(골수유헤세포의 7%)와 경미한 적혈구이형성이 관찰되었다(Fig. 1). 골수생검상 세포충실도는 전체적으로 정상 범위에서 약간 감소된 정도였으며 거대핵세포증가를 보였다. 골수생검조직으로 시행한 면역조직화학염색에서 골수 전체에 산재되어 있는 CD68 양성 대식세포의 증가를 관찰할 수 있었다(Fig. 1). 골수천자액으로 시행한 핵형분석결과 46,XY,-2,dup(4)(q12q35),del(13)(q12q14),+mar[15]/46,XY[6]의 염색체이상을 보였다(Fig. 2).

임상 경과 : 혈구탐식성림프조직구증 진단 받고 스테로이드 충격요법, 정맥내 면역글로불린 주사, 패혈증에 준한 항생제 치료를 하였으나 증상 호전되지 않았으며 결국 파중혈관내응고와 패혈증으로 내원 28일 만에 사망하였다.

고 찰

본 환자는 7일 이상의 고열, 3 cm 이상의 비장비대, 혈색소 9.0 g/dL 이하, 혈소판 $100 \times 10^9/L$ 이하, 호중구 $1 \times 10^9/L$ 이하, 저섬유소원혈증(1.5 g/L 이하), 고페리틴혈증, LD 활성 증가(>100 U/L), 황달, 간아미노전이효소 증가, 저나트륨혈증, 저단백혈증과 함께 골수에서 악성종양의 침범 근거가 없는 현저한 혈구탐식성 성숙 조직구증가증을 보여 혈구탐식성림프조직구증 진단 기준에[3-5] 합당한 소견을 보여 주었다. EBV 혈청검사에서 감염단계를 정확히 파악할 수는 없었으나 골수흡입검체에서 시행한 EBV 중합효소연쇄반응 검사 결과 양성을 보여 EBV 연관성 혈구탐식성림프조직구증으로 판단되었다. 본 증례의 경우 포도상구균과 녹농균의 동시감염 소견이 관찰되었으므로 세균감염에 의한 혈구탐식성림프조직구증을 고려해 볼 수 있으나 혈구탐식성림프조직구증에서 관찰되는 클론성 염색체이상은 EBV 감염과의 관련성을 좀 더 시사하는 소견으로 생각된다. 즉, EBV 감염에 의하여 활성화되거나 악성변화를 일으킨 T림프구가 탐식구의 활성화 및 증식에 관여한다고 알려져 있으며 이러한 과정에서 T림프구의 클론성 증식이 비정상적인 염색체이상을 유발할 수 있다는 것이다. 이에 대한 초기 연구에서는 Southern blot과 같은 전통적 DNA 분석 방법을 이용하여 소수의 환자들에서만 TCR 유전자의 재배열을 검출할 수 있었으나 이후 중합효소연쇄반응법을 이용하여 좀 더 다수의 EBV 연관성 혈구탐식성림프조직구증 환자에서 T세포의 클론성을 확인하기 시작하였으며, 최근에는 $J\beta 2$ 유전자에 좀 더 호발하는 경향을 가지는 pan- $\alpha\beta$ T세포의 oligoclonality가 EBV 연관성 혈구탐식성림프조직구증에서 관찰되는 클론성 염색체이상과 관련되어 있다고 보고된 바 있다[12].

클론성 EBV 연관성 혈구탐식성림프조직구증에서 관찰되는 염색체이상의 종류는 +X, -Y, add(X)(p22), add(7)(p21), add(7)(q22), add(9)(p13), add(9)(p24), dup(11), add(11)(q23), del(12)(q24), add(13)(p10), del(17)(p13), +20, add(20)(p13), add(21)(p11) 등으로 대부분 다양한 불균형 무작위 재배열로 보고되고 있다[1, 9, 12, 13]. 물론 위의 염색체이상 중 -Y[12, 13], add(7)(q22)[9, 12], add(9)(p24)[9], add(13)(p10)[1, 12], +20[1, 9] 등은 한 증례 이상에서 공통적으로 발견되었다는 보고가 있었으며, NK세포림프종/백혈병에서 관찰될 수 있는 del(6)(q21q25)과 같이 혈액종양 연관성 염색체이상이 검출된 증례도 있었다[1]. 아직까지 EBV 연관성 혈구탐식성림프조직구증은 국외에서도 충분한 증례가 보고되지 않았으므로 위에서 언급한 염색체이상 자료만으로 혈액종양에서와 같이 유용한 임상정보를 얻기는 어렵다. 그러나 지속적인 논란의 대상이 되고 있는 EBV에 대한 T세포의 반응성 증식과 EBV를 포함하고 있는 T세포 악성림프종의 감별진단 및 병인론 연구에 있어서는 부가적 정보를 제공할 수 있을 것으로 기대된다.

최근 혈구탐식성림프조직구증에 대한 치료 성적을 보면 면역화학요법에 불응성을 보이는 경우, 재발성, 가족성 혈구탐식성림프조직구증과 같이 임상경과가 불량한 혈구탐식성림프조직구증에 대해서도 골수이식 및 효과적 화학요법 등을 통하여 전반적인 생존율은 크게 향상되고 있다[14, 15]. 그러나 EBV 연관성 혈구탐식성림프조직구증은 예후가 불량한 이차성 혈구탐식성림프조직구증으로 알려져 있으며 특히 염색체이상을 포함한 클론성 EBV 연관성 혈구탐식성림프조직구증은 치명적인 임상 경과를 나타내는 경우가 대부분인 것으로 보고되고 있다. Kaneko 등[16]은 염색체이상이 단 하나의 세포에서만 관찰되더라도 질병이 급속히 악화, 사망한다고 보고하였으며, Imashuku 등[1]은 EBV-클론성 질병군 중 정상핵형을 가진 증례들은 모두 회복되었으나 비정상핵형을 가진 경우 모두 사망하였으며, 세포유전학적 클론성 질병군의 생존율은 EBV-클론성 질병군에 비해 통계적으로 유의하게 낮았다고 하였다. 다양한 분석 방법으로 확인된 클론성 혈구탐식성림프조직구증의 생존율을 살펴보면 EBV클론성질환의 경우 3년 생존율이 64%, TCR클론성질환은 53%, 세포유전학적 클론성 질환은 14%였으며 이들 증례에서는 골수이식시 사용되는 화학요법을 시행하였음에도 불구하고 질병이 악화되었다[9, 13, 17, 18]. 본 증례의 경우도 면역화학요법 및 세균감염에 대한 치료를 시행하였음에도 불구하고 내원 28일 만에 사망하여 치명적 임상경과를 보여 주었다.

염색체이상이 진단 당시에 검출되었는지 질병의 진행 과정 중에 생성되었는지에 상관없이 일단 EBV 연관성 혈구탐식성림프조직구증에 있어서 비정상적인 세포유전학적 클론의 유입은 일종의 악성변화로 생각하여 좀 더 강력한 면역화학요법 및 골수이식을 필요로 하는 질환군으로 인식할 필요가 있다[1, 9, 13, 16]. 혈구탐식성림프조직구증은 원인이 매우 다양하며, EBV 연관성 혈구탐식성림프조직구증의 병인론 중 T세포 클론성변화의 다형성,

감염에 대한 면역반응의 개인별 민감도 및 그와 관련된 유전적 결함 등에 대해서는 아직까지 명확히 알려지지 않은 부분이 많다. 이와같이 매우 이질적인 질환을 평가하는데 있어서 염색체분석은 증례별 예후 판정 및 치료 방침을 결정할 수 있는 중요한 검사로 생각된다.

요 약

혈구탐식성림프조직구증(Hemophagocytic lymphohistiocytosis) 환자에서 관찰되는 클론성 염색체이상은 혈액종양이 골수조직을 침범한 경우 종양세포와 관련하여 검출되는 경우가 흔하지만, 드물게 혈액종양의 근거가 없는 환자에서 Epstein-Barr 바이러스(EBV) 감염과 관련하여 클론성 변화를 보이는 경우가 있다. 저자들은 클론성 염색체이상과 치명적 임상 경과를 보인 EBV 연관성 혈구탐식성림프조직구증 1예를 경험하였기에 보고하는 바이다. 57세 남자 환자로 지속적인 고열 및 간비장비대를 주소로 내원하였다. 검사소견에서 범혈구감소증, 저섬유소원혈증, 혈액응고장애, 심한 간기능이상과 골수에서 현저한 혈구탐식을 보이는 성숙한 조직구의 증식이 관찰되었다. 골수검체에서 시행한 EBV 중합효소연쇄반응 검사 결과 양성이었으며, 클론성 염색체이상을 보였다. 면역화학요법 및 감염에 대한 치료를 시행하였으나 환자는 내원 28일 만에 파중혈관내응고와 패혈증으로 사망하였다. EBV 연관성 혈구탐식성림프조직구증에 있어서 비정상적인 세포유전학적 클론의 유입은 일종의 악성변화로 생각하여 좀 더 강력한 면역화학요법 및 골수이식을 필요로 하는 질환군으로 인식할 필요가 있다. 혈구탐식성림프조직구증은 매우 이질적인 질환으로서 염색체분석은 증례별 예후 판정 및 치료 방침을 결정하는데 있어서 중요한 검사가 될 것이다.

참고문헌

1. Imashuku S, Hibi S, Tabata Y, Itoh E, Hashida T, Hashida T, et al. Outcome of clonal hemophagocytic lymphohistiocytosis: analysis of 32 cases. *Leuk Lymphoma* 2000; 37: 577-84.
2. Henter JL, Arico M, Elinder G, Imashuku S, Janka G. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. Primary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998; 12: 417-33.
3. Imashuku S. Differential diagnosis of hemophagocytic syndrome: underlying disorders and selection of the most effective treatment. *Int J Hematol* 1997; 66: 135-51.
4. Henter JL, Elinder G, Ost A. Diagnostic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. The FHL study Group of the Histiocyte Society. *Semin Oncol* 1991; 18: 29-33.
5. Tsuda H. Hemophagocytic syndrome (HPS) in children and adults.

- Int J Hematol 1997; 65: 215-26.
6. Favara BE, Feller AC, Pauli M, Jaffe ES, Weiss LM, Arico M, et al. Contemporary classification of histiocytic disorders. Med Pediatr Oncol 1997; 29: 157-66.
 7. Tiab M, Mechinaud F, Harousseau JL. Haemophagocytic syndrome associated with infections. Baillieres Best Pract Res Clin Haematol 2000; 13: 163-78.
 8. Janka G, Imashuku S, Elinder G, Schneider M, Henter JL. Infection- and malignancy-associated hemophagocytic syndromes. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. Hematol Oncol Clin North Am 1998; 12: 435-44.
 9. Chen JS, Tzeng CC, Tsao CJ, Su WC, Chen TY, Jung YC, et al. Clonal karyotype abnormalities in EBV-Associated hemophagocytic syndrome. Haematologica 1997; 82: 572-6.
 10. Ryu DR, Yeom JS, Chang KH, Hong SK, Park YS, Choi YH, et al. Two cases of infection-associated hemophagocytic syndrome with review of literature. Korean J Infect Dis 1998; 30: 470-7. (류동렬, 엄준섭, 장경희, 홍성관, 박윤수, 최영화 등. 감염관련 혈구탐식증후군(Infection-associated hemophagocytic syndrome)으로 추정되는 2예 보고 및 국내 증례 분석. 감염 1998; 30: 470-7.)
 11. Kim SY, Yoon JY, Lee SJ, Chung NG, Jang PS, Cho B, et al. The clinical manifestation of hemophagocytic lymphohistiocytosis. Korean J Pediatr Hematol-Oncol 2003; 10: 244-54. (김선영, 윤주연, 이순주, 정낙균, 장필상, 조빈 등. 혈구탐식성림프조직구증의 임상적 고찰. 대한소아혈액종양학회지 2003; 10: 244-54.)
 12. Ishii E, Kimura N, Honda K, Eguchi M, Nakayama H, Tanaka M, et al. Oligoclonal expansion of $\alpha\beta$ T lymphocytes in Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis with abnormal karyotypes. Cancer Genet Cytogenet 2001; 129: 69-75.
 13. Ito E, Kitazawa J, Arai K, Otomo H, Endo Y, Imashuku S, et al. Fatal Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis with clonal karyotype abnormality. Int J Hematol 2000; 71: 263-5.
 14. Henter JL, Arico M, Egeler RM, Elinder G, Favara BE, Filipovich AH, et al. HLH-94: a treatment protocol for hemophagocytic lymphohistiocytosis. HLH Study Group of the Histiocyte Society. Med Pediatr Oncol 1997; 28: 342-7.
 15. Henter JL, Samuelsson-Horne A, Arico M, Egeler RM, Elinder G, Filipovich AH, et al. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis with HLH-94 immunochemotherapy and bone marrow transplantation. Blood 2002; 100: 2367-73.
 16. Kaneko Y, Maseki N, Sakurai M, Ido M, Tsunematsu Y, Mizutani S, et al. Clonal and non-clonal karyotypically abnormal cells in haemophagocytic lymphohistiocytosis. Br J Haematol 1995; 90: 48-55.
 17. Dolezal MV, Kamel OW, van de Rijn M, Cleary ML, Sibley RK, Warnke RA. Virus-associated hemophagocytic syndrome characterized by clonal Epstein-Barr virus genome. Am J Clin Pathol 1995; 103: 189-94.
 18. Bird G, Peel D, McCarthy K, Williams H. Epstein-Barr virus induced virus-associated hemophagocytic syndrome and monoclonal TCR-beta rearrangement: a case report. Hematol Oncol 1997; 15: 47-52.